

## 内因性インスリン分泌が緩徐に枯渇していった肥満2型糖尿病の1例

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

スギサワ エリ ハナイ コウ マルヤマ サトコ イシイ アキコ  
杉沢 恵里・花井 豪・丸山 聡子・石井 晶子  
ミウラジュンノスケ ウチガタ ヤスコ イワモト ヤスヒコ  
三浦順之助・内潟 安子・岩本 安彦

(受理 平成23年1月12日)

## Inhibition of Endogenous Insulin Secretion due to Long-term Treatment for Type 2 Diabetes: A Case Report

Eri SUGISAWA, Ko HANAI, Satoko MARUYAMA, Akiko ISHII,  
Junnosuke MIURA, Yasuko UCHIGATA and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We report a case of type 2 diabetes in which endogenous insulin secretion dried up during treatment which the patient had been undergoing for 26 years after the onset. We discussed the cause for the drying up of the endogenous insulin secretion ability and discussed future treatment to maintain the endogenous insulin secretion at an appropriate level. A 57-year-old woman was given a diagnosis of type 2 diabetes at 31 years old. At the time of diagnosis, the endogenous insulin secretion had already deteriorated and continued to dry up further for 2 years, and completely dried up after 26 years since the diagnosis. It is thought that insulin secretion dried up as a result of pregnancy and delivery, long-term hyper-glycemia, and obesity. A more strict glycemic control during pregnancy, using a combination of metformin or  $\alpha$ -glucosidase inhibitor might have prevented the decrease of endogenous insulin secretion. Treatment to prevent decrease of endogenous insulin secretion in type 2 diabetes is unnecessary.

**Key Words:** type 2 diabetes, endogenous insulin secretion, slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus, anti-GAD antibody

## はじめに

2型糖尿病は一般に、内因性インスリン分泌が残存、ないし保持されている時点で診断されることが多く、治療は多くの場合食事・運動療法から開始される。一定期間の食事・運動療法で目標の血糖コントロール域に到達できないとき、はじめて薬物治療が開始される。

しかしながら、罹病期間が長くなると、血糖コントロールのために多くの経口血糖降下薬の薬物やインスリン治療の追加やインスリン治療への変更を行わざるを得ないことが多い。これは日本人2型糖尿病患者に限らず、肥満した欧米人2型糖尿病患者でも、罹病期間が長い症例ほど内因性インスリン分泌が枯渇していることによる<sup>1)</sup>。1型糖尿病の治療の目標がそうであるように、2型糖尿病においても、内因

性インスリン分泌の枯渇を抑制することを目的とした治療が望まれる。

我々は、26年間の加療中に内因性インスリン分泌が枯渇してしまった肥満2型糖尿病症例を通して、血糖コントロール状況、治療内容の変更歴とともに、内因性インスリン分泌の枯渇をきたした要因について検討した。これは今日残された2型糖尿病治療における unmet clinical need でもある。

## 症 例

患者：57歳、女性。

職業：主婦。

主訴：症状なし。

既往歴：33歳 帝王切開、49歳 鼻ポリープ手術、56歳 高脂血症。

家族歴：父が2型糖尿病、生活歴：喫煙歴なし、

**Table** Findings of laboratory examination on admission

Urinalysis: Glucose (-), Protein (-), Ketone (-)			
CBC: WBC 10,900/ $\mu$ l, Hb 13.8 g/dl, Ht 43.2%, Plt $24.3 \times 10^4$ / $\mu$ l			
Blood chemistry: TP 6.9 g/dl, AST 22 U/l, ALT 32 U/l, $\gamma$ -GTP 55 U/l, CK 98 U/l, BUN 9.5 mg/dl, Cr 0.55 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 105 mEq/l, CRP 0.27 mg/dl, TG 102 mg/dl, T-C 255 mg/dl, LDL-C 175 mg/dl, HDL-C 59 mg/dl			
Diabetic examination: HbA1c 7.6% Anti-GAD antibody 0.9 U/ml, Anti-IA-2 antibody <0.4 U/ml Urinary CPR <0.4 $\mu$ g/day, Albumin urea (-)			
Meal Tolerance Test	0 min	60 min	120 min
Glucose (mg/dl)	108	268	320
CPR (ng/ml)	<0.2	NT	<0.2

飲酒歴なし。

**現病歴**：20歳時の体重は42kg (BMI 17.4kg/m<sup>2</sup>) であり、30歳時には過去最大体重57kg (BMI 23.7kg/m<sup>2</sup>) まで増加した。

1983年(31歳)になり多飲、多尿、体重減少を自覚し、8月当科を初診した。体重49.2kg, BMI 20.5 kg/m<sup>2</sup>。食後血糖412mg/dl, HbA1c 7.1% であり、グリベンクラミド5mgが開始された。グリベンクラミド5mg服用下で施行した食事負荷試験は、IRI 0分値5.8 $\mu$ U/ml, 120分値6.1 $\mu$ U/ml であり、追加分泌の低下が示唆されたが、HbA1cの悪化がなかったため、内服薬治療を継続とした。

しかし、同年9月、HbA1c 9.2% と上昇したため、グリベンクラミド5mgを中止し、インスリン1回法(モノタード朝16U) (0.32U/kg) が開始された。この頃、体重49.5kgであった。

同年11月、妊娠希望あり、HbA1c 7.1% は血糖コントロール不十分であると判断し、インスリン2回法(モノタード朝14U, 夕4U) (合計18U, 0.36U/kg) に変更した。

32歳時、妊娠が判明したが、HbA1c 7.2% であった。そこで、朝モノタード10U+アクトラピッド4U, 夕モノタード14U+アクトラピッド4U(合計32U, 0.62U/kg) に変更した。体重は48~53kg 台で経過した。

1985年(33歳)1月、外来受診時尿ケトンが3+ となった。特に感染症症状はなかった。7月、35週5日で帝王切開にて2,495gの男児を出産した(HbA1c 7.1%)。アプガースコアは10点で新生児には問題がなかった。同年8月、夕食後の血糖が改善

したため、朝モノタード14U+アクトラピッド8Uのみ(合計22U, 0.39U/kg) に変更となった。しかしながら、同年11月に施行した食事負荷試験では、CPR 0分値0.2ng/ml, 120分値0.9ng/ml と基礎分泌も枯渇状態であることが示され、1986年(34歳)6月、外来受診時、尿ケトン1+となった。感染症症状もなく倦怠感などはなかったが、この頃、HbA1c は12% 前後と高値であった。

1990年(38歳)2月、インスリン2回法(30R朝20U, 夕4U) (合計24U, 0.52U/kg) に変更した。以降は転居に伴いH医科大学病院に転院した。

1997年(45歳)2月、7年ぶりに当科を再診した。体重52kg, 随時血糖373mg/dl, HbA1c 12.2%。インスリン2回法(30R朝20U, 夕4U) にて、食事の見直しなどを試みた。しかし、HbA1cの低下が見られず、2001年(49歳)1月、インスリン4回法(R12u-R12u-R12u-N8U) (合計44U, 0.77U/kg) に変更された(体重57.3kg)。同年12月、糖尿病性外転神経麻痺が出現。当院神経内科に入院し、経過観察で改善した。この頃、外来受診時尿ケトン2+のことがあった。

2003年(51歳)7月、HbA1c 10.2% であり、インスリン5回法(朝R10U+N4U, 昼R10U, 夕R10U, 就前N10U) (合計44U, 0.75U/kg) に変更された。この頃、体重は58.7kg であり、徐々に体重は増加傾向であり、2006年には体重65kg となった(HbA1c 8~10% 台)。2009年6月には、体重68kg まで増加した。

2009年9月、HbA1c は7.7% であり、血糖コントロール目的に当科に第1回入院した。

**入院時現症**：身長155.2cm, 体重67.7kg, BMI 28.1 kg/m<sup>2</sup>, 腹囲92cm。血圧141/71mmHg, 脈拍76回/分, 整, 体温37.0℃。〔頭頸部〕異常所見なし。〔眼底所見〕福田分類(A1~A2/A1~A2)。〔胸部〕心音, 呼吸音に異常所見なし。〔腹部〕平坦・軟, 肝・脾触知せず, 腸蠕動音異常なし, 腫瘤なし, 下腹部に手術痕あり。〔四肢〕浮腫なし, 壊疽なし, 足背動脈触知良好。〔神経所見〕脳神経異常なし, 下肢(脛骨内果)振動覚低下, 膝蓋腱反射(±/±), アキレス腱反射(-/-)。

Tableに示すように、高血糖、脂質異常症の他に検査所見に特記すべきものはなく、抗GAD抗体は陰性、抗IA-2抗体も陰性であった。入院後に行った朝食負荷試験によって、内因性インスリン分泌のほぼ完全に近い枯渇が認められた。

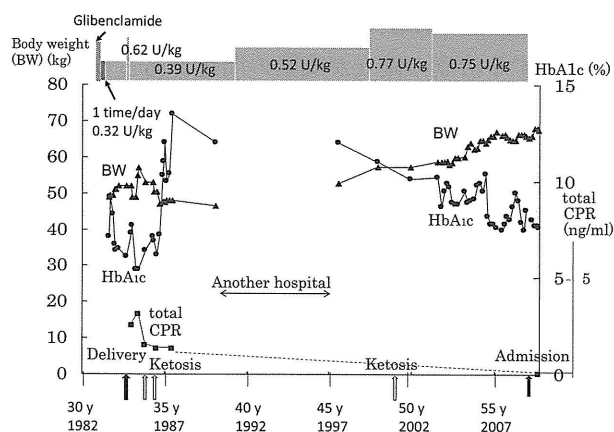


Figure Clinical course of the patient

The Y-axis indicates body weight (kg) (▲), and the X-axis indicates both HbA1c (%) (●) and total CPR (ng/ml); the right axis shows the sums of values recorded at 0, 60, and 120 min in the breakfast loading test (■).

**入院後経過：**糖尿病食 1,440kcal の食事療法を徹底したところ、血糖値の改善を認めた。最終的にグラルギン 1日 2回に食前 R3 回注射法(朝 R14U+グラルギン 15U, 昼 R9U, 夕 R5U, 就前グラルギン 15U)とした。責任インスリンの考え方を再度説明し、インスリン自己調節方法を再確認した。

### 考 察

本症例は 26 年の経過中に、内因性インスリン分泌能が測定不能状態まで枯渇した。現在肥満を合併する糖尿病と診断される患者である。

まず、本症例の内因性インスリン分泌能を検討する。インスリン導入後の内因性インスリン分泌の経過を Figure に示した。初診時(31 歳時)の食事負荷試験は追加分泌は低値であるが、基礎分泌はいまだ保持されていた。糖尿病診断時は、すでに内因性インスリン分泌の低下がみられていたが、その後 2 年間で急激な内因性インスリン分泌の枯渇を生じ、診断 26 年後に完全枯渇までに至ったといえる。健診歴がないため不明ではあるが、診断前から内因性インスリン分泌の低下が起こっていて、診断後 2 年くらいの間に急激な内因性インスリン分泌の低下があったと推察される。

成人後にインスリン分泌低下をきたす要因として、一般的に遺伝的インスリン分泌不全の存在と、膵β細胞への糖毒性および脂肪毒性が挙げられる。糖毒性によるインスリン分泌低下は、高血糖状態により膵β細胞内の酸化ストレスの上昇<sup>2)</sup>、インスリン遺伝子発現の低下、細胞内インスリン含有量および

mRNA 量の減少<sup>3)</sup>が報告されている。また、高血糖によりミトコンドリア機能異常をきたし、ATP 産生障害を生じたり、カリウム ATP チャンネルの破綻を生じることにより、インスリン分泌が障害されるとされている<sup>4)</sup>。脂肪毒性によるインスリン分泌低下は、高血糖状態で増加した遊離脂肪酸が膵β細胞に取り込まれ、インスリン分泌を障害<sup>5)</sup>すると考えられている。また、なんらかの機序により膵ランゲルハンス島内のアミリンの過剰発現が生じ、膵β細胞が障害されることが挙げられる。本症例の内因性インスリン分泌の低下の原因として、妊娠出産というインスリン抵抗性要因に対する過剰インスリン分泌という負荷、H 医科大学病院からもどったとき、HbA1c が著明高値であったことから転院していた約 10 年間の高血糖状態、最近徐々に肥満していることや脂質異常症を合併しているこれら 3 つの理由から、脂肪毒性による内因性インスリン分泌低下への影響が考えられる。妊娠中および出産後に十分なインスリン量の増量を行い、さらなる厳格な血糖コントロールを行うことができたなら、内因性インスリン分泌低下をここまできたさなかつたかもしれない。

次に本症例の病型を考察する。内因性インスリン分泌の完全枯渇が判明した今回入院時、2 つの主要な膵島関連自己抗体はいずれも陰性であった。残念ながら診断時は施行されていない。診断時はケトシスもなく、経口薬ないし 0.4 単位/kg のインスリン治療で HbA1c 7.1~7.2% を保持していたこと、父親に 2 型糖尿病があることを考えると、2 型糖尿病と診断して良いと思われる。しかし、内因性インスリン分泌の経過や妊娠中や出産後の外来受診時に尿ケトン陽性があったことから、緩徐進行 1 型糖尿病との鑑別をしなければならない。

緩徐進行 1 型糖尿病は、発症初期には一見 2 型糖尿病のような臨床像であるが、膵島関連自己抗体が持続陽性を示し、自己免疫機序により徐々に膵β細胞破壊が進行し、通常数年以内にインスリン依存へ進行することが特徴である<sup>6)</sup>。しかしながら、本症例では糖尿病診断 26 年後の今回入院時にはじめて主要な膵島関連自己抗体検査が施行され、その結果は陰性であった。抗 GAD 抗体、抗 IA-2 抗体以外の自己抗体が陽性である可能性もあるが、1 型糖尿病特異的膵島関連自己抗体は少なくともこの 2 つの抗体のどちらかが存在する確率が高いので、上記の可能性は低い。診断 2 年後の急激な内因性インスリン分泌の低下は妊娠・出産というエピソードのため

あると考えられること、インスリン治療とともに徐々に肥満していることから食事療法が十分でなく、尿ケトン陽性歴は妊娠中を除けば不十分な食事療法によっても考えられることから、緩徐進行1型糖尿病を積極的に診断できる症例であるとはいえない。

出産後の医科大学病院時代に血糖が良好にコントロールされ、ならびに妊娠・出産がなかったら、これほどまでに内因性インスリン分泌の低下を引き起こすことがなかったであろうとも推定される。妊娠出産があったとしても、このインスリン抵抗性に対してもっとインスリン注射量を増加させて6%以下にコントロールできれば、その後の内因性インスリン分泌の著しい低下は軽減されたかもしれない。実際、インスリン治療を行い厳格な血糖コントロールを行った場合に、内因性インスリン分泌が保たれることはすでに報告されている<sup>78)</sup>。また、自己抗体陽性の緩徐進行1型糖尿病においてでも、良好な血糖コントロールを持続するほど、内因性インスリン分泌能が保持されることはすでに報告されている<sup>9)</sup>。

治療としては、メトホルミンや $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬等の経口血糖降下薬の併用投与は膵 $\beta$ 細胞に負荷をかけずに血糖降下作用を発揮するので、補助的な効果をもたらしたかもしれない。

インスリン製剤とともに経口血糖降下薬の種類が増え、2型糖尿病の内因性インスリン分泌能に合わせて治療できる時代になった。しかしながら、2型糖尿病の内因性インスリン分泌能の低下を防ぐまでには至っていない。これが、2型糖尿病における unmet

clinical need である。内因性インスリン分泌の低下を防止する治療の確立が喫緊の問題であろう。

#### 文 献

- 1) **U.K. Prospective Diabetes Study Group**: U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* **44**: 1249-1258, 1995
- 2) **Robertson RP**: Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Bio Chem* **271**: 42351-42354, 2004
- 3) **Matsuoka T**: Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest* **99**: 144-150, 1997
- 4) **Eto K, Tsubamoto Y, Terauchi Y et al**: Role of NADH shuttle system in glucose-induced activation of mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Science* **283**: 981-985, 1999
- 5) **Simabukuro M**: Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**: 4637-4641, 1997
- 6) **小林哲郎**: Slowly Progressive IDDM (Type 1 DM): 緩徐進行1型糖尿病. *診断と治療* **91**: 1489-1492, 2003
- 7) **Ryan EA, Imes S, Wallace C**: Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**: 1028-1032, 2004
- 8) **Weng J, Li Y, Xu W et al**: Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomized parallel-group trial. *Lancet* **371** (9626): 1753-1760, 2008
- 9) **Maruyama T, Tanaka S, Simada A et al**: Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 2115-2121, 2008